

Клинически значимые пищевые предпочтения больных фибрилляцией предсердий: нозологические и региональные особенности

Ю.П. Скирденко, Н.А. Николаев

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, Омск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить у больных фибрилляцией предсердий особенности употребления пищевых продуктов, способных влиять на антикоагулянтную терапию варфарином, в сравнении со здоровыми добровольцами и с учетом географической специфики. **Материалы и методы.** В открытом когортном исследовании 196 респондентов (88 мужчин, 108 женщин) методом анкетирования с использованием авторского опросника оценивали пищевые предпочтения. Количественную оценку приверженности к модификации образа жизни изучали по КОП-25. Статистическая обработка данных выполнена методами параметрического (Student's t-test) и непараметрического (Wald–Wolfowitz, Kolmogorov–Smirnov, Pearson) анализа.

Результаты. Между изучаемыми категориями респондентов выявлено отсутствие статистически значимых различий в рационах продуктов как повышающих $[37,0 \pm 19,5$ балла против $37,3 \pm 17,98$ балла; Wald–Wolfowitz (Z), $p=0,16$], так и снижающих активность варфарина $[62,2 \pm 26,3$ балла против $63,4 \pm 23,8$ балла; Wald–Wolfowitz (Z), $p=0,95$]. Отсутствие различий сохранялось при оценке с учетом региональных особенностей питания. У респондентов, принимающих варфарин, отсутствует связь между уровнем приверженности к модификации образа жизни и модификацией диеты.

Заключение. Показано, что коррекция пищевого поведения респондентов, принимающих варфарин, не эффективна, что может являться самостоятельным фактором риска осложнений как терапии варфарином, так и основного заболевания.

Ключевые слова: диета, пищевое поведение, варфарин, готовность к модификации, приверженность.

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Клинически значимые пищевые предпочтения больных фибрилляцией предсердий: нозологические и региональные особенности. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 38–42.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000026

Clinically significant food preferences of patients with atrial fibrillation: a nosological and regional peculiarities

Ju.P. Skirdenko, N.A. Nikolaev

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Chair of faculty therapy, occupational diseases, Omsk, Russia

The aim of the investigation was to study the peculiarities of food consumption in patients with atrial fibrillation, capable of influencing the anticoagulant therapy with warfarin, in comparison with healthy volunteers and taking into account geographical specifics.

Materials and methods. In an open cohort study, 196 respondents (88 men, 108 women) evaluated food preferences using a questionnaire survey. The quantitative evaluation of adherence to lifestyle modification was studied by QAA-25. Statistical data processing was performed by parametric (Student's t-test) and nonparametric (Wald–Wolfowitz, Kolmogorov–Smirnov, Pearson) analysis methods.

Results. There were no statistically significant differences in food rations between the studied categories of respondents, both increasing $[37.0 \pm 19.5$ points versus 37.3 ± 17.98 points; Wald–Wolfowitz (Z), $p=0.16$] and reducing the activity of warfarin $[62.2 \pm 26.3$ points versus 63.4 ± 23.8 points; Wald–Wolfowitz (Z), $p=0.95$]. The absence of differences remained in the evaluation, taking into account regional characteristics of nutrition. The respondents were taking warfarin, there is no relationship between the level of commitment to the modification of lifestyle and diet modification.

Conclusion: it is shown that medical recommendations aimed at correcting the eating behavior of respondents taking warfarin are not effective, which can be an independent risk factor for complications of both warfarin therapy and the underlying disease.

Keywords: diet, feeding behavior, warfarin, a willingness to modify the commitment.

For citation: Skirdenko Ju.P., Nikolaev N.A. Clinically significant food preferences of patients with atrial fibrillation: a nosological and regional peculiarities. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 38–42.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000026

МНО – международное нормализованное отношение
МОЖ – модификация образа жизни

ФП – фибрилляция предсердий

Наряду с адекватной лекарственной терапией, одним из важнейших факторов успешного лечения больных с хронической соматической патологией является коррекция диеты. Одним из ярких примеров этого является терапия варфарином, приобретающим на фоне лекарственных и пище-

вых взаимодействий непредсказуемость фармакокинетики и фармакодинамики. Наиболее часто варфарин применяется при состояниях, требующих контроля коагуляции с целью ее снижения и последующего поддержания в заданных параметрах, в первую очередь при фибрилляции предсер-

дий (ФП). Его эффект обеспечен блокированием в печени синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) и, соответственно, снижением их концентрации в плазме.

Из двух существующих в природе производных 2-метил-1,4 нафтохинона, наибольшее значение имеет витамин К₁ (филлохинон) – жирорастворимый нафтохинон растительного происхождения, поступление которого в организм зависит от характера и количества съеденной пищи [1]. Неконтролируемое потребление продуктов, содержащих большое количество филлохинона, может уменьшать антикоагулянтный эффект варфарина, тогда как резкое снижение потребления – напротив, способно усиливать его действие [2]. При этом в различных продуктах питания и растительных добавках содержится большое количество веществ, способных преимущественно при участии изоферментов 2C9, 2C19, 2C8, 3A4 и 1A2 цитохрома P450 подавлять собственную активность антагонистов витамина К либо, напротив, неконтролируемо ее усиливать, вызывая реакции и осложнения вплоть до потенциально летальных [3, 4]. Информированность врачебного сообщества о роли этих алиментарных факторов в терапии ингибиторами витамин-К-редуктазы крайне низка [5, 6]. Как следствие уровень контроля над рационами питания пациентов, их получающих, часто оставляет желать много лучшего.

Это привело к организации исследования, способного, с одной стороны, определить ограниченный список наиболее значимых продуктов питания, подлежащих количественной коррекции при терапии варфарином, а с другой, – оценить выполнение пациентами лимитирующих диетологических врачебных рекомендаций в условиях реальной клинической практики с учетом географической специфики.

Цель – изучить у больных ФП особенности употребления пищевых продуктов, способных влиять на антикоагулянтную терапию варфарином, в сравнении со здоровыми добровольцами и с учетом географической специфики.

Материалы и методы

В открытое когортное исследование включено 196 респондентов – 88 (44,9%) мужчин в возрасте 53,7±17,1 года и 108 (55,1%) женщин в возрасте 56,1±16,4 года, представляющих Калининградскую (31 респондент), Омскую (89 респондентов), Кемеровскую (38 респондентов) и Сахалинскую (18 респондентов) области Российской Федерации, а также граничащую с Россией территорию Северо-Казахстанской области Республики Казахстан (20 респондентов). Из общей выборки сформированы две подвыборки: 109 (56,6%) респондентов не нуждавшихся в антикоагулянтной терапии, 87 (44,4%) респондентов постоянно получавшие варфарин либо являвшиеся его потенциальными потребителями. Пищевые предпочтения выявляли путем анкетирования респондентов об особенностях их питания по оригинальному авторскому опроснику. Учитывали объем и кратность употребления пищевых продуктов, повышающих активность варфарина (ананас, виноград, грейпфрут, клюква, лук, льняное масло, папайя, петрушка, сельдерей, чай зеленый, черника, чеснок, анис, гвоздика, имбирь, куркума, перец красный, арника, гинкго, донник, дягиль, каштан конский, клевер, пассифлора, пустырник, ромашка, солодка, шалфей) и снижающих ее (алкоголь, ба-

мия, бобы, горох, капуста, кофе, майонез, маргарин, огурцы, одуванчик, печень, петрушка, ревень, салат листовой, свекла, сельдерей, слива, соя, спаржа, томаты, тыква, цикорий, шпинат, барбарис, женьшень, зверобой, люцерна, подорожник). Перечень продуктов в соответствии с возможной частотой употребления ранжирован на 5 категорий: «очень часто» (почти каждый день), «часто» (несколько раз в неделю), «редко» (несколько раз в месяц), «очень редко» (несколько раз в год), «никогда». Для выбранного продукта в каждой категории, в зависимости от мнения респондента об объеме его разового употребления в пищу, предлагалось три варианта ответа: «много», «умеренно», «мало». Полям опросника присвоены ранги, соответствующие частоте употребления каждого продукта – от 0 («никогда») до 4 («очень часто»), и объему разового употребления – от 1 («мало») до 3 («много»). Итоговые значения вычисляли для каждого продукта в виде произведения и оценивали в баллах, при этом минимальным являлось 0 баллов (продукт не употреблялся никогда), а максимально возможным – 12 баллов (продукт употребляется очень часто и в большом количестве). Готовность респондентов к выполнению медицинских рекомендаций по коррекции пищевого поведения изучали с использованием унифицированного опросника количественной оценки приверженности к лечению КОП-25 [7].

Статистическую обработку материала выполняли в сертифицированном программном пакете StatSoft Statistica 6.1 for Windows. Уровнем значимости устанавливали вероятность $\alpha < 0,05$. Учитывая объемы подвыборок и особенности распределения, для проверки гипотез о принадлежности независимых выборок к однородным совокупностям использовали непараметрические критерии (Wald–Wolfowitz, Mann–Whitney, Kolmogorov–Smirnov, Pearson), в каждом конкретном случае отдавая предпочтение наиболее чувствительному инструменту. В случаях, когда выборочные совокупности были значительными, использовали Z-статистику.

Результаты

При анализе рационов питания у респондентов с ФП (99,2±41,9 балла) и без ФП (100,8±38,6 балла) общей выборки (Кемерово, Калининград, Омск) различия отсутствовали ($p=0,82$; Wald–Wolfowitz). Анализ в этих же выборках частоты употребления продуктов, повышающих (37,0±19,5 балла против 37,3±17,98 балла) и понижающих (62,2±26,3 балла против 63,4±23,8 балла) активность варфарина, также не показал статистически значимых различий ($p=0,16$; Wald–Wolfowitz, и $p=0,95$; Wald–Wolfowitz соответственно).

При изучении гендерных различий оказалось, что женщины чаще употребляли продукты, повышающие активность варфарина, а анализ диет у респондентов из разных возрастных групп продемонстрировал отсутствие значимых различий (табл. 1). Таким образом, в общем массиве выборки не выявлено значимых различий в диете респондентов с ФП и без ФП.

Для исключения влияния на результат потенциальных региональных особенностей отдельно проанализировали рацион респондентов с ФП и без ФП, проживающих в Омске, при этом получены аналогичные результаты.

Контактная информация:

Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., доцент, проф. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней, с.н.с. ЦНИЛ ОмГМУ; тел.: 8(913)678-25-66; e-mail: niknik.67@mail.ru

Сведения об авторах:

Скирденко Юлия Петровна – ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней

Таблица 1. Особенности употребления продуктов, влияющих на активность варфарина, в зависимости от пола, возраста и наличия ФП

Подвыборки	Продукты (баллы, М±s)		
	повышающие активность варфарина	понижающие активность варфарина	влияющие на активность варфарина
Мужчины	32,3±16,4	64,4±23,6	89,2*±38,4
Женщины	38,3±17,2	56,9±24,5	102,7±36,6
Респонденты до 64 лет	37,0±18,1	60,8±23,8	97,8±38,6
Респонденты 65 лет и старше	36,0±18,5	64,1±26,4	100,2±41,6

* Мужчины/женщины: Mann–Whitney, $p=0,0169$, $z=-2,38$.**Таблица 2. Региональные особенности употребления продуктов, влияющих на активность варфарина больными с ФП**

Подвыборки	Продукты (баллы, М±s)		
	повышающие активность варфарина	понижающие активность варфарина	влияющие на активность варфарина
Омск	34,8*±19,4	62,6±26,55	97,4±43,2
Калининград	41,8**±20,2	59,5±26,66	101,4±44,0
Кемерово	37,9±15,3	64,9±21,58	102,7***±32,6
Петропавловск	37±16,6	60,8±22,87	97,8±36,4
Северо-Курильск	29,7±13,1	54,6±21,09	84,2±29,4

* Омск/Кемерово: Mann–Whitney, $p=0,048$, $z=1,97$. ** Калининград/Северо-Курильск: Wald–Wolfowitz, $p=0,01$, $z=2,49$.*** Кемерово/Северо-Курильск: Wald–Wolfowitz, $p=0,021$, $z=-2,3$.**Таблица 3. Гендерные особенности употребления продуктов, влияющих на активность варфарина, респондентами межрегиональной выборки**

Подвыборки	Продукты (баллы, М±s)		
	повышающие активность варфарина	понижающие активность варфарина	влияющие на активность варфарина
Все респонденты с ФП	34,9±18,31	58,9±25,93	93,9±40,77
В том числе			
мужчины	29,7±15,19	51,4±22,95	81,1*±34,38
женщины	39,3±19,59	65,1±26,80	104,4±42,85
Все респонденты без ФП	37,3±17,99	63,4±23,78	100,7±38,57
В том числе			
мужчины	34,6*±17,28	61,1±25,18	95,7±40,64
женщины	37,4±15,08	63,9±20,80	101,3±31,05

* Мужчины с ФП/без ФП: Kolmogorov–Smirnov, $p<0,025$.

Анализ региональных особенностей употребления респондентами с ФП продуктов, влияющих на активность варфарина, показал, что при сравнительной оценке рационов в целом во всех случаях статистически значимые различия отсутствовали (Wald–Wolfowitz, $p>0,05$; табл. 2). Однако при анализе особенностей структуры употребления продуктов, повышающих активность варфарина, оказалось, что респонденты с ФП, проживающие в Калининграде, в большем объеме употребляли продукты из группы повышающих активность варфарина, чем больные с ФП проживающие в Омске (41,9±19,6 балла против 32,6±19,5 балла; $p=0,038$, Wald–Wolfowitz) и в Кемерово (41,9±19,6 балла против 35,9±17,9 балла; $p=0,04$, Wald–Wolfowitz), тогда как между больными с ФП в Омске и Кемерово значимых различий не было ($p=0,11$, Wald–Wolfowitz).

Дальнейший анализ материала позволил выявить, что указанные различия сформировались за счет сравнительно меньшего потребления в регионах Сибири винограда ($p=0,02$, Mann–Whitney), лука ($p=0,005$, Wald–Wolfowitz), льняного масла ($p=0,04$, Wald–Wolfowitz), папайи

($p=0,0002$, Wald–Wolfowitz), зелени петрушки ($p=0,02$, Wald–Wolfowitz) и сельдерея ($p=0,04$, Wald–Wolfowitz), плодов черники ($p<0,025$, Kolmogorov–Smirnov) и перца ($p<0,025$, Kolmogorov–Smirnov). При этом в целом по регионам мужчины с ФП употребляли несколько меньше продуктов, повышающих активность варфарина, чем женщины без ФП. У женщин такие различия отсутствовали (табл. 3).

Респонденты с ФП из межрегиональной выборки больше, чем респонденты из Омска, употребляют продуктов группы риска, при этом у мужчин выявлены разнонаправленные ассоциации продуктов, влияющих на активность варфарина. В межрегиональной выборке у мужчин общий балл риска ниже, чем у женщин (81,1±34,38 против 104,4±42,85; Kolmogorov–Smirnov, $p<0,025$), за счет меньшего употребления как повышающих (29,7±15,19 против 39,3±19,59; Mann–Whitney, $z=-2,1679$, $p=0,03$), так и понижающих активность варфарина продуктов (51,4±22,95 против 65,1±26,80; Kolmogorov–Smirnov, $p<0,05$). Статистически значимых различий употребления продуктов,

влияющих на активность варфарина, в зависимости от возраста респондентов как больных с ФП, так и без ФП в Омской и в межрегиональной выборках выявлено не было.

Обсуждение

Очевидно, что у больных ФП, получающих варфарин, существует необходимость структурирования диеты и соблюдения ряда ограничений. Однако при анализе рационов питания респондентов, принимающих и не принимающих варфарин, как в группе продуктов, повышающих его активность ($26,1 \pm 21,4$ балла против $35,3 \pm 18,5$ балла; $p=0,9$, Wald–Wolfowitz), так и понижающих ее ($59,25 \pm 28,24$ балла против $71,9 \pm 21,8$ балла; $p=0,9$, Wald–Wolfowitz), при некоторой тенденции к уменьшению накопленных баллов «риска» принимающими варфарин респондентами, статистической силы различия не достигли. Таким образом, казалось бы, очевидные показания, связанные с модификацией диеты, на практике оказались не реализованными.

Учитывая, что одним из факторов, определивших такую ситуацию, могла являться индивидуальная приверженность респондентов к модификации образа жизни (МОЖ), которую количественно изучили в настоящем исследовании. Оказалось, что недостаточный (менее 50%) уровень приверженности к МОЖ имели 20,6% респондентов. Таким образом, каждый пятый респондент изначально декларировал неготовность модификации диеты, и мог быть отнесен в группу повышенного риска геморрагических и тромбоемболических осложнений, обусловленных пищевыми взаимодействиями варфарина. Однако и при анализе структуры модификации диеты у остальных 79,4% респондентов с достаточной (более 50%) приверженностью оказалось, что диеты респондентов с достаточной и недостаточной приверженностью к МОЖ значительно различались лишь по одной оцениваемой категории (употребление лекарственных растений: $p=0,047$; Mann–Whitney) из пяти изученных.

В исследовании выявлено несколько меньшее употребление продуктов, повышающих активность варфарина, респондентами старше 65 лет, что требует отдельного осмысления. Одним из факторов возрастных различий в пищевом поведении при ФП является более высокая приверженность к лечению лиц старше 65 лет. Однако избирательные особенности диеты у этой категории респондентов лишь в отношении повышающих активность варфарина продуктов требуют дальнейшего изучения.

Выявленные различия пищевых предпочтений как между респондентами региональных выборок, так и между больными с ФП респондентами Калининграда и регионов Сибири показали, что жители Калининграда имеют больший риск потенцирования активности варфарина за счет алиментарных взаимодействий, что может быть обусловлено несколько большим ассортиментом питания.

Обескураживающими нам представляются полученные данные об отсутствии модификации диеты на фоне приема варфарина больными с ФП респондентами Омского региона. Это может быть объяснено исходно низкой приверженностью респондентов к МОЖ, потенциальными дефектами информированности пациентов врачами, отсутствием у па-

циентов принятия важности модификации диеты и сочетанием этих факторов. Все эти факторы требуют отдельного и детального самостоятельного изучения. Пока же логичным представляется заключение о вероятной необходимости ограничений назначения варфарина каждому пятому потенциальному его получателю. При назначении же варфарина в условиях недостаточной приверженности к МОЖ пациент и врач должны быть готовы к значимо более частому контролю международного нормализованного отношения (МНО; что осуществимо лишь при высокой приверженности к медицинскому сопровождению) либо к повышенному риску осложнений. Результаты изучения особенностей модификации диеты у приверженных к МОЖ пациентов с ФП на фоне приема варфарина также не являются обнадеживающими, поскольку оказалось, что диета даже этих респондентов изменилась крайне незначительно. Это опять-таки косвенно свидетельствует о недостаточной информированности пациентов врачами в отношении связанных с приемом варфарина ограничений в диете. Тем не менее приверженные к лечению больные с ФП – это пациенты, перспективные в отношении профилактики осложнений на фоне терапии варфарином. Таким пациентам необходимо потенциально эффективно подробно пояснять нюансы модификации диеты, напоминать об этом при каждом визите, снабжать информационными материалами, попросить вести дневник питания. Именно в этой группе пациентов на уровне медицинских вмешательств и медицинского сопровождения возможна минимизация рисков пищевых взаимодействий варфарина.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили сформулировать следующие заключения: в диетах респондентов больных с ФП и без ФП отсутствуют значимые различия, за исключением лиц старше 65 лет, употребляющих продукты, повышающие активность варфарина в несколько меньшем объеме; региональная специфика проживания респондентов на территории России не продемонстрировала принципиального значения, за исключением анклада – Калининграда; респонденты, больные с ФП, в том числе получающие варфарин, оказались одинаково неспособны модифицировать диету в необходимом объеме; каждый пятый респондент потенциально неспособен модифицировать диету в связи с изначально низкой приверженностью к МОЖ.

Ограничения исследования

К ограничениям настоящего исследования следует отнести неравномерность региональных когорт по количественному и гендерному критериям. Указанное ограничение допустимо для примененных инструментов непараметрической описательной статистики и не повлияло на качество обработки материала, однако его следует учитывать при интерпретации выводов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huang M, Rigby AC, Morelli X, et al. Structural basis of membrane binding by Gla domains of vitamin K-dependent proteins. *Nat Struct Biol.* 2003;9:751-8.
- Tatsumi A, Kadobayashi M, Iwakawa S. Effect of Ethanol on the Binding of Warfarin Enantiomers to Human Serum Albumin. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(4):826-9. doi: 10.1248/bpb.30.826.

3. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:587-603.
4. Zhou X, Chan K, Yeung JH. Herb-drug interactions with Danshen (*Salvia miltiorrhiza*): a review on the role of cytochrome P450 enzymes. *Drug Metabol Drug Interact.* 2012;27(1). doi: 10.1515/dmdi-2011-0038
5. Chadwick K Mellen, Marjorie Ford, Joseph P Rindone. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Jul;70(1):139-42. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03674.
6. Mohamed N. Al-Arifi, Syed Wajid, Nawaf K. Al-Manie, Faisal M. Al-Saker, Salmeen D. Babelgaith, Yousif A. Asiri, Ibrahim Sales. Evaluation of knowledge of Health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. *Pak J Med Sci.* 2016 Jan-Feb;32(1):229-33. doi: 10.12669/pjms.321.8902
7. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;27(1):74-8 [Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Rossijskij universal'nyj oprosnik kolichestvennoj ocenki priverzhennosti k lecheniyu (KOP-25). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2018;27(1):74-8 (In Russ.)].

Поступила 26.02.2018